

## ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ МОЧИ И ОЦЕНКА НЕФРОПРОТЕКТИВНОГО ЭФФЕКТА ЛЕРКАНИДИПИНА У БОЛЬНЫХ УРОЛИТИАЗОМ С ОБСТРУКТИВНОЙ УРОПАТИЕЙ ДО И ПОСЛЕ НЕФРОСТОМИИ

© В.М. Попков, Н.Б. Захарова, А.Б. Полозов, А.И. Хотько, Д.Н. Хотько, Д.А. Дурнов

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского»  
Минздрава России, Саратов

Для цитирования: Попков В.М., Захарова Н.Б., Полозов А.Б., и др. Цитокиновый профиль мочи и оценка нефропротективного эффекта лерканидипина у больных уролитиазом с обструктивной уропатией до и после нефростомии // Урологические ведомости. – 2018. – Т. 8. – № 3. – С. 20–27. doi: 10.17816/uroved8320-27

Дата поступления: 26.07.2018

Статья принята к печати: 11.09.2018

🔗 **Цель исследования** — изучение нефропротективного эффекта лерканидипина, влияние его на динамику клиренса креатинина и уровня цитокинов повреждения у больных мочекаменной болезнью с наличием обструктивной уропатии при дренировании почки. **Материал и методы.** В исследование были включены 96 пациентов, из которых у 66 были диагностированы конкременты лоханочно-мочеточникового сегмента и нарушение оттока мочи из почки. Всем 66 больным с признаками обструкции выполняли чрескожное дренирование почки (нефростомия). Пациентам 1-й группы ( $n = 33$ ) для предотвращения развития инфекционных осложнений в послеоперационном периоде проводили антибактериальную и противовоспалительную терапию. Больным 2-й группы ( $n = 33$ ) дополнительно назначали лерканидипин в дозе 10 мг в сутки. У всех наблюдаемых больных определяли концентрацию IL-8, VEGF, MCP-1, G-CSF и GM-CSF в моче методом твердофазного ИФА, по формуле СКД-ЕРІ рассчитывали скорость клубочковой фильтрации. Все исследования выполняли на дооперационном этапе, а также на 7, 14, 21 и 28-е сутки после дренирования почки. Группу сравнения составили 30 человек с конкрементами чашек и без признаков обструкции. **Результаты.** У больных с обструктивной уропатией выявлена корреляционная связь между содержанием VEGF, IL-8, MCP-1 в моче и уровнем сывороточного креатинина и величиной СКФ. У пациентов 2-й группы, получавших лерканидипин, отмечалось более быстрое снижение содержания IL-8, VEGF, MCP-1, GM-CSF в моче и улучшение показателей почечной функции по сравнению с больными 1-й группы. Достижение значений группы сравнения у больных 2-й группы достигалось к 21-му дню после дренирования, а у пациентов 1-й группы — к 28-му дню. **Заключение.** Блокатор кальциевых каналов третьего поколения лерканидипин может быть использован в качестве средства нефропротективной терапии в комплексном лечении больных с обструктивной уропатией.

🔗 **Ключевые слова:** цитокиновый профиль; моча; обструктивная уропатия; нефропротекция; лерканидипин.

## URINE CYTOKINE PROFILE AND NEPHROPROTECTIVE EFFECT OF LERCANIDIPINE IN PATIENTS WITH UROLITHIASIS WITH OBSTRUCTIVE UROPATHY BEFORE AND AFTER NEPHROSTOMY

© V.M. Popkov, N.B. Zakharova, A.B. Polozov, A.I. Khotko, D.N. Khotko, D.A. Durnov

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia

For citation: Popkov VM, Zakharova NB, Polozov AB, et al. Urine cytokine profile and nephroprotective effect of lercanidipine in patients with urolithiasis with obstructive uropathy before and after nephrostomy. *Urologicheskie vedomosti*. 2018;8(3):20-27. doi: 10.17816/uroved8320-27

Received: 26.07.2018

Accepted: 11.09.2018

**Objective.** To study the nephroprotective effect of lercanidipine and its influence on creatinine clearance and cytokine damage in patients with urolithiasis with obstructive uropathy. **Material and methods.** Of 96 patients evaluated, 66 were diagnosed with kidney stones in the ureteropelvic segment and obstructive uropathy, which was then treated with percutaneous nephrostomy. All 66 patients were given antibacterial and anti-inflammatory therapy to prevent postoperative infections, but in addition, 33 were treated with lercanidipine, 10 mg per day. IL-8, VEGF, MCP-1, G-CSF, and GM-CSF

concentrations in the urine were determined by solid-phase ELISA. The estimated glomerular filtration rate was calculated using the CKD-EPI formula. All studies were done preoperatively and on days 7, 14, 21, and 28 after nephrostomy. A control group consisted of 30 people with kidney stones without signs of obstruction. **Results.** In the patients with obstructive uropathy, a correlation was found between VEGF, IL-8, and MCP-1 concentrations in the urine and the serum creatinine and estimated glomerular filtration rate. Patients in the lercanidipine group had a faster decrease in IL-8, VEGF, MCP-1, and GM-CSF concentrations in the urine and improved renal function compared with patients who did not receive lercanidipine. By day 21 after nephrostomy, the lercanidipine group had values comparable with the control group, whereas the group not treated with lercanidipine did not achieve similar values until day 28. **Conclusion.** The third generation calcium channel blocker lercanidipine is nephroprotective in patients with obstructive uropathy.

⊗ **Keywords:** cytokine profile; urine; obstructive uropathy; nephroprotection; lercanidipine.

## ВВЕДЕНИЕ

У пациентов с мочекаменной болезнью (МКБ) при наличии различной степени выраженности обструкции мочевыводящих путей отмечается высокий риск развития осложнений, к которым относится и калькулезный пиелонефрит [1, 2]. Развитие обструктивной уропатии (ОУ) сопровождается структурно-функциональными изменениями почечной паренхимы. Данные нарушения затрагивают преимущественно тубулоинтерстиций и сопровождаются снижением почечной функции [3]. Известно, что конкремент даже небольших размеров, но вызывающий обструкцию, способен оказать существенное влияние на функцию почки и клинические проявления заболевания [4].

Несмотря на активное развитие эндоскопической и перкутанной хирургии при лечении урологических пациентов с нефролитиазом и обструктивным синдромом имеются клинические ситуации, при которых на первом этапе следует выполнить адекватное дренирование почки. Несвоевременное разрешение ОУ может привести к атрофии канальцев, возникновению интерстициального фиброза, воспалению, что сопровождается избыточной продукцией ряда цитокинов и медиаторов. Оценка динамики «мочевых» биомаркеров, количественное определение которых позволит мониторировать выраженность структурно-функциональных нарушений, представляет несомненный интерес. Вероятность развития хронической болезни почек повышается при наличии длительной ОУ, что по мере прогрессирования может приводить к инвалидизации пациентов. До наступления осложнений ОУ в подавляющем большинстве случаев не имеет выраженных клинических проявлений, однако их течение сопровождается повреждением канальцев и клубочков почек.

В основе принятой современной нефропротективной терапии лежит применение ингибиторов

ангиотензинпревращающего фермента (и-АПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) [5]. На сегодняшний день появляется все больше публикаций о нефропротективном влиянии новой генерации антагонистов кальция. Исследования с применением препарата нового поколения лерканидипина демонстрируют наличие значимого нефропротективного эффекта. Выявлено заметное снижение внутриклубочкового давления с устойчивой вазодилатацией не только афферентных (как у «классических» антагонистов кальция), но и эфферентных (как у и-АПФ и БРА) артериол клубочков почек. Антагонисты кальция (лерканидипин и др.) существенно снижают внутриклубочковое давление, что приводит к замедлению прогрессирования почечного повреждения [6]. Механизм вазодилатации эфферентных артериол почек на фоне приема новых блокаторов кальциевых каналов до конца не ясен. Определенная роль отводится вазодилататорам, вырабатываемым эндотелием сосудов, — оксиду азота и простагландину II. Полученные данные свидетельствуют о том, что блокада кальциевых каналов T-типа ингибирует выработку ангиотензина II, что вызывает вазодилатацию эфферентных артериол.

Травматизация почечной паренхимы при ОУ инициирует каскад молекулярных взаимодействий с последующими морфологическими изменениями. Данное обстоятельство побуждает многих исследователей к поиску протекторов, предотвращающих или хотя бы ограничивающих масштабы структурно-функциональных повреждений в почке и способных оказывать влияние на скорость их восстановления. В современной литературе достаточно большое внимание уделяется поиску мочевых маркеров у больных пиелонефритом и уролитиазом для оценки воспалительных изменений [7–11], а также при оценке выраженности острого почечного повреждения [12–14]. При этом велика потребность

изучения легко выделяемых маркеров в моче, характеризующих степень восстановления почечной функции.

Целью настоящего исследования было изучение нефропротекторного эффекта применения лерканидипина у больных уролитиазом с явлениями обструктивной уропатии на основе его влияния на динамику маркеров IL-8, VEGF, MCP-1, G-CSF и GM-CSF и скорость клубочковой фильтрации (СКФ).

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 96 пациентов с МКБ, проходивших лечение в клинической больнице им. С.Р. Миротворцева ФГБОУ ВО «Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России в 2015–2017 гг. Помимо изучения жалоб и сбора анамнеза, физикального обследования пациентов, проведения общего и биохимических анализов крови; общего анализа мочи, обзорной и экскреторной рентгенографии почек и мочевых путей, ультразвукового исследования, мультиспиральной компьютерной томографии с реконструкцией изображения выполняли иммуноферментное определение вышеуказанных маркеров. В состав 1-й группы были включены 33 пациента с конкрементами размером от 1,0 до 2,0 см в лоханочно-мочеточниковом сегменте. Средний возраст обследуемых составил 45,8 года (от 25 до 60 лет). У всех обследованных больных по данным рентгенологического и ультразвукового обследования отмечены признаки обструкции верхних мочевыводящих путей: размеры чашечек почек варьировали от 6 до 10 мм, лоханки — 1,8–3,5 см, а также диагностировано замедление выделительной функции почек на стороне поражения по данным экскреторной урографии. Длительность обструкции (время с момента первичного приступа почечной колики) составила от 1,5 до 12 недель. При этом гипертермии в этот период, а также других признаков обострения пиелонефрита отмечено не было. Включенные в исследование пациенты имели снижение СКФ от 30 до 60 мл/с. Во 2-ю группу были включены 33 пациента с аналогичной клинической картиной, сопоставимые по возрасту, полу и результатам обследования. Перед литотрипсией пациентам обеих групп выполняли дренирование почки в условиях операционной с использованием набора для чрескожно-пункционной нефростомии по общепринятой методике. Всем больным в послеопера-

ционном периоде назначали антибактериальную и противовоспалительную терапию. Пациенты 2-й группы после дренирования почки с целью нефропротекции получали лерканидипин в дозе 10 мг 1 раз в сутки в течение 1 месяца. Второй этап лечения (литотрипсию) осуществляли на 28–35-е сутки после дренирования почки. В группу сравнения были включены 30 пациентов с чашечными конкрементами почек размером от 1 до 1,5 см, не вызывающими явлений обструкции, которые были сопоставимы по возрасту и полу с больными обследуемых групп. Перед включением в исследование все пациенты подписали информированное согласие.

Количественный анализ VEGF (Vascular endothelial growth factor; фактор роста эндотелия сосудов), MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein 1; моноцитарный хемотаксический протеин 1), IL-8 (Interleukin-8; интерлейкин-8), G-CSF (Granulocyte-colony stimulating factor; гранулоцитарный колониестимулирующий фактор) и GM-CSF (Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор) в моче больных изучаемых групп проводили пятикратно. Для первого исследования забор мочи осуществляли в момент пункции лоханки. Мочу собирали в специальные стаканы с крышками, в которые предварительно было внесено 20 мкл консерванта ProClin 300 (SUPELCO, США). Затем на 7, 14, 21, 28-е сутки после дренирования забор мочи выполняли из нефростомического дренажа. У больных группы сравнения забор материала осуществляли однократно. Концентрацию цитокинов в моче определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа, используя соответствующие наборы реагентов АО «Вектор-Бест» (Новосибирск). Одновременно с забором мочи у больных с ОУ выполняли забор образцов периферической крови для исследования уровня креатинина (пробы крови у пациентов группы сравнения брали однократно). Концентрация креатинина, определенная в сыворотке крови обследуемых лиц, была использована для расчета СКФ по уравнению СКД-EPI для представителей европейской расы.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программ Statistica 10.0, SPSS 13.0. Распределение значений в исследуемых выборках отличалось от нормального, в связи с чем были применены методы непараметрического анализа, включающего вычисление ме-

дианы, интерквартильного размаха, построение блочных диаграмм. В качестве критерия достоверности отличия между двумя независимыми группами использовали непараметрический критерий ( $U$ ) Манна – Уитни. Во всех процедурах статистического анализа уровень значимости принимали  $p < 0,05$ . Для оценки диагностической значимости маркеров выполняли построение характеристической кривой (ROC-анализ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В моче больных 1-й и 2-й групп имелось достоверное повышение концентрации медиаторов VEGF, MCP-1, IL-8 примерно в 2 раза, GM-CSF в 1,4 раза, G-CSF в 7,9 раза по сравнению с группой сравнения (табл. 1). Достоверных различий между исследуемыми группами не было.

Для оценки диагностической значимости данных маркеров был проведен ROC-анализ (рис. 1). Диагностическая значимость выявлена для VEGF

(чувствительность — 95,2 %, специфичность — 95 %), IL-8 (чувствительность — 83,9 %, специфичность — 85 %), MCP-1 (чувствительность — 87,1 %, специфичность — 95 %), GM-CSF (чувствительность — 87,1 %, специфичность — 85 %), G-CSF — 5,89 пг/мл (чувствительность — 77,3 %, специфичность — 90 %).

В процессе разрешения обструкции наблюдалось достоверное снижение уровней VEGF, MCP-1, IL-8, GM-CSF в моче. Динамика маркеров представлена на рис. 2–5 (ось абсцисс — сутки, ось ординат — концентрация изучаемого маркера, пг/мл; кривая красного цвета — 1-я группа, кривая зеленого цвета — 2-я группа, кривая синего цвета — группа сравнения).

Динамика уровня VEGF в моче пациентов обследуемых групп характеризуется снижением данного показателя после дренирования почки к 28-м суткам, достигая значений группы сравнения. При этом при назначении лерканидипина уро-

Таблица 1

Медианы концентраций маркеров мочи на дооперационном этапе у больных исследуемых групп и группы сравнения

Table 1

Preoperative median concentrations of urine markers in patients with obstructive nephropathy and a control group

Исследуемый маркер (пг/мл)	Моча Me (25–75 %)		
	Группа сравнения, n = 30	1-я группа, n = 33	2-я группа, n = 33
VEGF	231,9 (198,8–242,1)	539,5 (454–546,5)	524,34 (387–546,4)
IL-8	20,6 (19–23,55)	43,5 (38,2–45)	43,7 (32,8–45,8)
MCP-1	320,5 (295,9–338)	641,22 (568,9–650)	647 (425,6–709,6)
G-CSF	0 (0–3,15)	7,99 (6,78–9,8)	7,98 (5,6–11,23)
GM-CSF	5,3 (3,75–5,6)	7,35 (6,6–8,3)	7,35 (7,02–7,86)

Примечание.  $p > 0,05$  между 1-й и 2-й группами;  $p > 0,05$  между исследуемыми группами и группой сравнения для всех показателей.

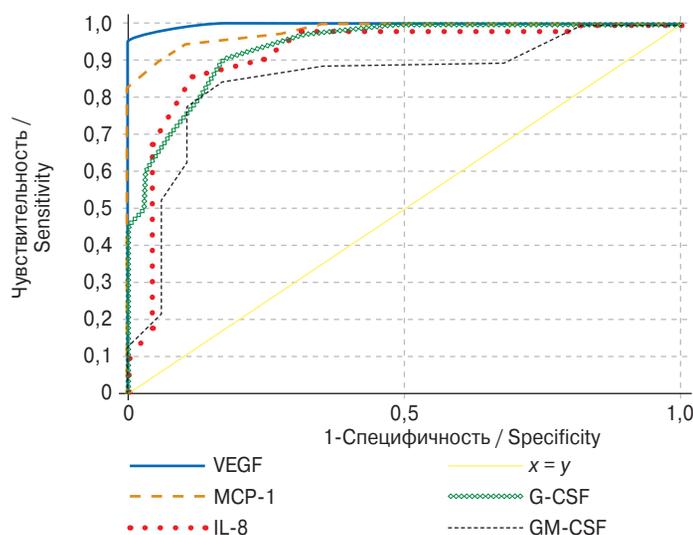
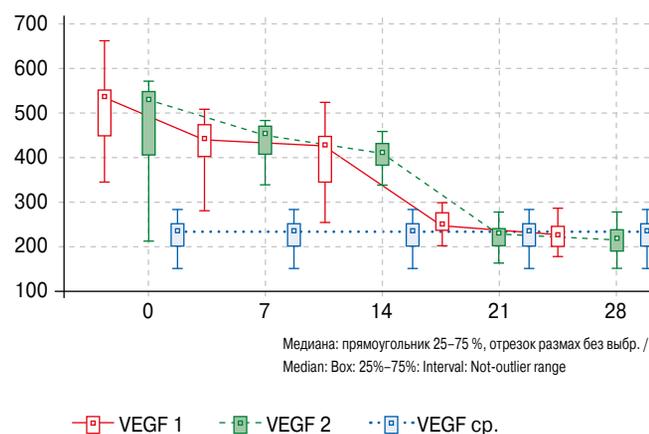
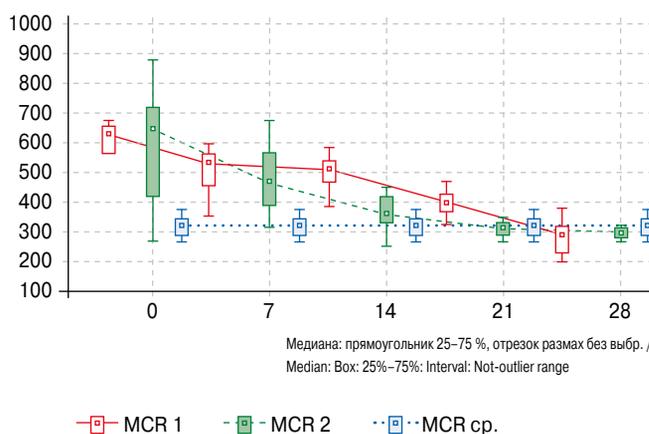


Рис. 1. ROC-кривые чувствительности и специфичности VEGF, MCP-1, IL-8, G-CSF, GM-CSF в моче в оценке обструктивной уропатии у больных нефролитиазом

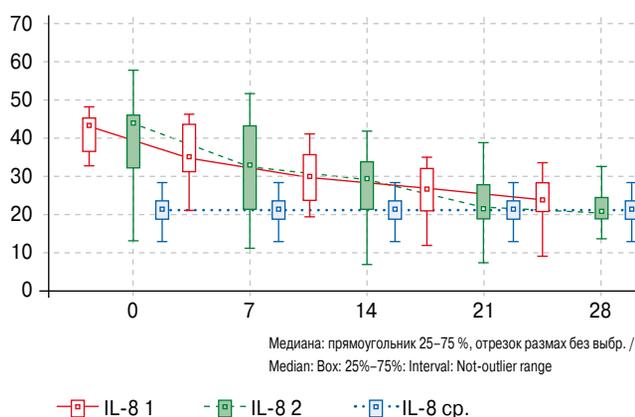
Fig. 1. ROC curves to assess sensitivity and specificity for urine VEGF, MCP-1, IL-8, G-CSF, GM-CSF concentrations in patients with urolithiasis and obstructive uropathy



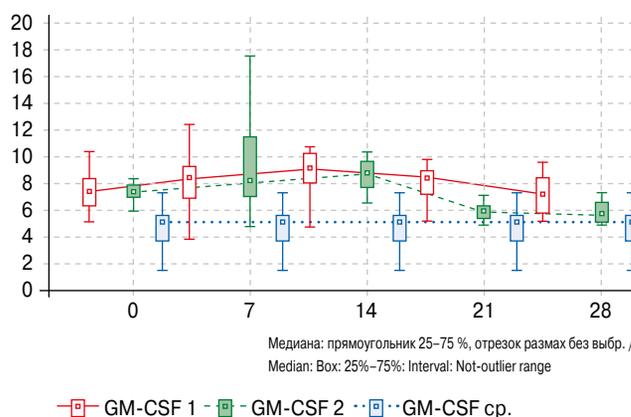
**Рис. 2.** Изменение активности VEGF в моче больных с обструктивной уropатией в течение месяца после дренирования почки и группы сравнения  
**Fig. 2.** Change of urine VEGF levels in patients with obstructive uropathy in the first month after nephrostomy and in controls



**Рис. 3.** Изменение активности MCP-1 в моче больных с обструктивной уropатией в течение месяца после дренирования почки и группы сравнения  
**Fig. 3.** Change of urine MCP-1 levels in patients with obstructive uropathy in the one month after nephrostomy and in controls



**Рис. 4.** Изменение активности IL-8 в моче больных с обструктивной уropатией в течение месяца после дренирования почки и группы сравнения  
**Fig. 4.** Change of urine IL-8 levels in patients with obstructive uropathy in the one month after nephrostomy and in controls



**Рис. 5.** Изменение активности GM-CSF в моче больных с обструктивной уropатией в течение месяца после дренирования почки и группы сравнения  
**Fig. 5.** Change of urine GM-CSF levels in patients with obstructive uropathy in the one month after nephrostomy and in controls

вень VEGF в моче нормализуется быстрее и достигает значений группы сравнения уже к 21-м суткам (см. рис. 2).

Подобная тенденция прослеживается и для динамики активности MCP-1 в моче больных с ОУ (см. рис. 3). После установки нефростомического дренажа наблюдается постепенное снижение уровня MCP-1 в моче пациентов с ОУ, причем более быстрое снижение уровня данного маркера отмечается у больных 2-й группы. К 21-м суткам после дренирования почки показатели у пациентов 2-й группы сопоставимы со значениями в группе сравнения.

В процессе разрешения обструкции наблюдается постепенное снижение содержания IL-8 в моче у пациентов обеих групп, при этом у пациентов 2-й группы достижение показателей группы срав-

нения также происходит к 21-м суткам, у пациентов 1-й группы — к 28-м суткам (см. рис. 4).

После дренирования почки у больных с ОУ наблюдаются рост концентрации GM-CSF в моче, достигающей своего пика к 14-м суткам после нефростомии, и дальнейшее снижением значения этого показателя. При этом значения группы сравнения у пациентов 1-й группы достигаются к 28-м суткам, а у больных 2-й группы, получавших лерканидипин, уже к 21-м суткам.

При изучении концентрации G-CSF в моче мы не отметили достоверных различий в зависимости от времени, прошедшего после дренирования почки, у пациентов как 1-й, так и 2-й группы.

Оценка функционального состояния почек у пациентов 1-й и 2-й групп до нефростомии показала повышение уровня креатинина сыворотки крови

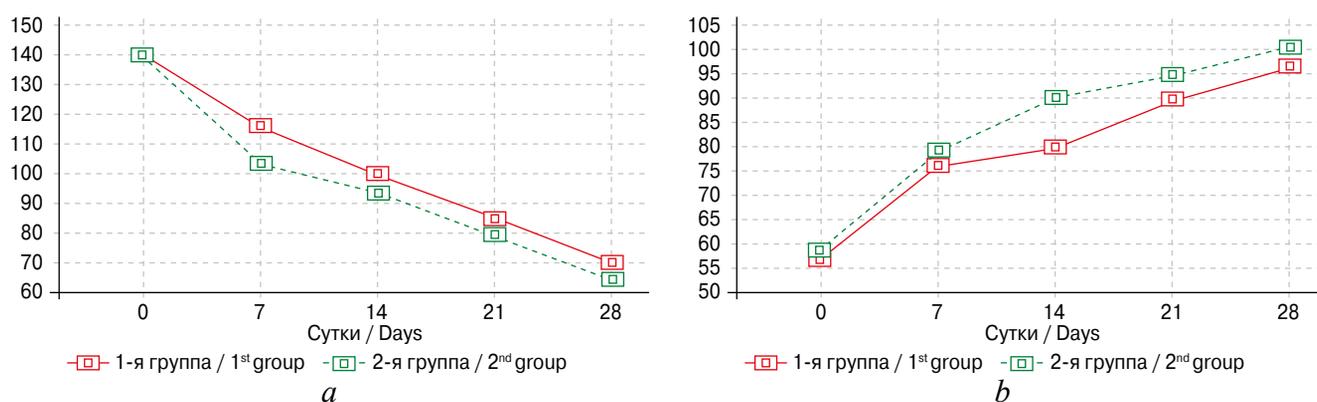


Рис. 6. Функциональное состояние почек у больных с обструктивной уропатией 1-й и 2-й групп до и после дренирования почки: а — уровень креатинина (мкмоль/л); б — СКФ СКД-EPI (мл/мин)

Fig. 6. Renal function in patients with obstructive uropathy before and after nephrostomy by treatment group. a: creatinine level (µmol/L); b: eGFR by CKD-EPI (mL/min)

Таблица 2

### Корреляционная связь между уровнями мочевых маркеров и показателями почечной функции

Table 2

#### Correlation between levels of urine biomarkers and renal function parameters

Показатели почечной функции	Молекулярные маркеры				
	VEGF	MCP-1	IL-8	G-CSF	GM-CSF
Сывороточный креатинин	$r = 0,51$	$r = 0,511$	$r = 0,375$	$r = -0,05$	$r = 0,266$
СКФ (СКД-EPI)	$r = -0,551$	$r = -0,602$	$r = -0,381$	$r = 0,032$	$r = -0,19$

в среднем до  $140 \pm 10,6$  мкмоль/л и снижение СКФ до  $55 \pm 13,3$  мл/мин. После устранения нарушения оттока мочи из почки наблюдалась нормализация этих показателей, причем более быстрая у больных 2-й группы, получавших лерканидипин в качестве нефропротектора (рис. 6).

Корреляционные связи между уровнями изучаемых маркеров и содержанием сывороточного креатинина и СКФ представлены в табл. 2.

Выявлена корреляционная связь средней силы между значениями VEGF, IL-8, MCP-1 в моче, с одной стороны, и уровнем сывороточного креатинина и СКФ — с другой. Наличие данной корреляционной связи определяет значимость оценки этих мочевых маркеров в изучении функционального состояния почки.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Односторонние ОУ, даже без выраженных клинических проявлений, сопровождаются повреждением канальцев и клубочков почек. Имеющий место застой мочи приводит к повышению внутриуретерального и внутрилоханочного давления, изменению почечного кровотока, механическому растяжению канальцев почки [15]. Данный процесс сопровождается активацией тубулоцитов и клеток эндотелия сосудов, которые продуцируют ряд провоспалительных

цитокинов и хемокинов, инициирующих миграцию нейтрофилов, лейкоцитов и макрофагов в поврежденный интерстиций и образование воспалительных инфильтратов. Одним из главных факторов, способствующих их формированию, является MCP-1, синтезируемый активированными тубулоцитами и регулирующий перемещение моноцитов/макрофагов в зону воспаления. Не менее значимую роль в этом процессе играет IL-8, секретлируемый макрофагами и эндотелиальными клетками и участвующий в поддержании хронического иммунного воспаления. Доказано, что продукция этого хемокина повышается при монотеральной обструкции, сопровождающейся нарушением уродинамики и локальным воспалением. Развитие ОУ приводит к ремоделированию кровотока и развитию тканевой гипоксии, что вызывает усиление синтеза VEGF подоцитами клубочков и клетками канальцев почки [16]. GM-CSF вырабатывается тубулоцитами и фибробластами и играет важную роль в содействии выживанию моноцитов и активации макрофагов. Продукция данного цитокина увеличивается при развитии ОУ. Еще одним цитокином, значения которого повышаются у больных с ОУ, является гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF). Функции данного фактора заключаются в активации роста и дифференцировки гемопоэтических клеток, в частности гранулоцитов,

макрофагов и эозинофилов, а также стимуляции хемотаксиса нейтрофилов [17]. Разрешение обструкции и восстановление адекватной уродинамики обуславливает снижение внутрилоханочного давления и травматического влияния на почечные каналы, что приводит к снижению синтеза вышеперечисленных маркеров. Достижение значений группы сравнения свидетельствует о завершении патологических процессов и возможности проведения второго этапа оперативного лечения, минимизировав риски развития осложнений, в частности обострения пиелонефрита и развития нефрофиброза в отдаленном периоде. На основании динамики содержания VEGF, IL-8, MCP-1, GM-CSF в моче оптимальными сроками выполнения литотрипсии у больных ОУ без применения лерканидипина следует считать 28-е сутки с момента разрешения обструкции. Назначение лерканидипина способствует более быстрому восстановлению почечной функции и снижению уровня изучаемых цитокинов. Принимая во внимание положительную динамику в отношении снижения исследуемых маркеров, целесообразно назначать данный препарат после дренирования почки. При этом следует учитывать, что оценку эффективности лерканидипина у пациентов с неразрешенной обструкцией не проводили. Назначение лерканидипина позволяет сократить сроки проведения литотрипсии до 21-х суток после установки нефростомы.

Таким образом, восстановление функции почки у больных с обструктивной уропатией вследствие МКБ после установки нефростомического дренажа на фоне лечения лерканидипином происходит быстрее, о чем свидетельствует достоверно более быстрое снижение маркеров воспаления и ангиогенеза, нефрофиброза и колониестимулирующих факторов, коррелирующих со снижением уровня сывороточного креатинина и увеличением СКФ. По результатам исследования лерканидипин может быть рекомендован в качестве нефропротектора у данной категории больных. При использовании лерканидипина в дозе 10 мг в сутки в течение 3–4 недель возможно обоснованно уменьшить время выполнения второго этапа оперативного вмешательства, что позволит сократить сроки лечения пациентов и оптимизировать работу урологического стационара.

## ВЫВОДЫ

1. Блокатор кальциевых каналов лерканидипин может быть использован в качестве средства нефропротективной терапии в процессе разреше-

ния обструкции при лечении больных нефролитиазом. Результаты исследования позволяют обоснованно рекомендовать применение лерканидипина у пациентов с МКБ в дозе 10 мг в сутки с целью сокращения сроков дренирования почки перед выполнением литотрипсии.

2. Медиаторы мочи (VEGF, MCP-1, IL-8), содержание которых коррелирует с величиной СКФ, могут быть использованы в качестве неинвазивных индикаторов при оценке структурно-функциональных изменений почечной паренхимы у больных нефролитиазом с ОУ.

*Конфликт интересов отсутствует.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Hasna A, Meiyappan K, Periyasam SG, et al. Is urolithiasis associated with increased levels of high sensitivity C-reactive protein and interleukin-6 in diabetic patients? *J Clin Diagn Res.* 2015;9(3):1-3. doi: 10.7860/JCDR/2015/12489.5681.
2. Wang CJ, Hsu CS, Chen HW, et al. Percutaneous nephrostomy versus ureteroscopy management of sepsis associated with ureteral stone impaction: a randomized controlled trial. *Urolithiasis.* 2016;44(5):415-419. doi: 10.1007/s00240-015-0852-7.
3. Ucer AC, Gonçalves S, Benito-Martin A, et al. Obstructive renal injury: from fluid mechanics to molecular cell biology. *Open Access J Urol.* 2010;2:41-55.
4. Arakawa T. Surgical management for urolithiasis. *Clin Calcium.* 2011;21(10):1535-1541. (In Japanese). doi: CllCa111015351541.
5. Николаев А.Ю. Возможности и перспективы нефропротективной стратегии // *Терапевтический архив.* – 2012. – № 6. – С. 77–80. [Nikolaev AYU. Vozmozhnosti i perspektivy nefroprotektivnoy strategii. *Terapevicheskij arhiv.* 2012;(6):77-80. (In Russ.)]
6. Кукес В.Г., Остроумова О.Д., Стародубцев А.К. Антагонисты кальция: современные аспекты применения в кардиологии // *Consilium medicum.* – 2006. – № 11. – С. 113–117. [Kukes VG, Ostroumova OD, Starodubtsev AK. Calcium antagonists: modern aspects of the use in cardiology. *Consilium medicum.* 2006;(11):113-117. (In Russ.)]
7. Глыбочко П.В., Захарова Н.Б., Понукалин А.Н., и др. Диагностическое значение подъема уровня провоспалительных цитокинов в моче при обострении хронического калькулезного пиелонефрита // *Саратовский научно-медицинский журнал.* – 2011. – Т. 7 (прил.). – С. 143. [Glybochko PV, Zakharova NB, Ponukalin AN, et al. Diagnostic value of the increased levels of proinflammatory cytokines in the urine during exacerbation of chronic calculous pyelonephritis. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal.* 2011;7(Suppl.):143. (In Russ.)]
8. Захарова Н.Б., Пастушкова Л.Х., Ларина И.М., и др. Значение протеомного состава мочи при заболеваниях мочевыводящих путей (обзор литературы) // *Экспериментальная и клиническая*

- урология. – 2017. – № 1. – С. 22–26. [Zakharova NB, Pastushkova LH, Larina IM, et al. The importance of the proteomic composition of urine in urinary tract diseases. Literature review of literature. *Experimental and clinical urology*. 2017;(1):22-26. (In Russ.)]
9. Морозов Д.А., Морозова О.Л., Захарова Н.Б., Лакомова Д.Ю. Патогенетические основы и современные проблемы диагностики хронического обструктивного пиелонефрита у детей // Урология. – 2013. – № 2. – С. 129–134. [Morozov DA, Morozova OL, Zakharova NB, Lakomova DYU. Pathogenetical bases and current problems of diagnosis of chronic obstructive pyelonephritis in children. *Urologiya*. 2013;(2):129-134. (In Russ.)]
  10. Алексеев А.В., Гильманов А.Ж., Гатиятуллина Р.С., Ракипов И.Г. Современные биомаркеры острого повреждения почек // Практическая медицина. – 2014. – № 3. – С. 22–27. [Alekseev AV, Gilmanov AZh, Gatiyatullina RS, Rakipov IG. Recent biomarkers of acute renal injury. *Prakticheskaja medicina*. 2014;(3):22-27. (In Russ.)]
  11. Кореньков Д.Г., Марусанов В.Е., Мишина Т.П., Павлов А.Л. Провоспалительные цитокины в определении степени активности хронического пиелонефрита // Урологические ведомости. – 2015. – Т. 5. – № 4. – С. 13–19. [Korenkov DG, Marusanov VE, Mishina TP, Pavlov AL Proinflammatory cytokines in determining the degree of activity of chronic pyelonephritis. *Urologicheskie vedomosti*. 2015;5(4):13-19. (In Russ.)]
  12. Добронравов В.А. Обзор патофизиологии острого повреждения почек // Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш. Острое повреждение почек. – М.: МИА, 2015. – С. 30–79. [Dobronravov VA. Overview of the pathophysiology of acute kidney injury. In: Smirnov AV, Dobronravov VA, Rumyantsev AS. Acute kidney injury. Moscow: MIA; 2015. P. 30–79. (In Russ.)]
  13. Damman K, Masson S, Hillege HL, et al. Tubular damage and worsening renal function in chronic heart failure. *JACC Heart Fail*. 2013;1(5):417-424. doi: 10.1016/j.jchf.2013.05.007.
  14. Крайдашенко О.В., Долинная М.А. Роль биомаркеров в оценке характера повреждений почек у больных гипертонической болезнью // Клиническая нефрология. – 2014. – № 3. – С. 23–25. [Kraydashenko OV, Dolinnaya MA. Biomarkers in assessment of renal involvement in patients with arterial hypertension. *Klinicheskaja nefrologija*. 2014;(3):23-25. (In Russ.)]
  15. Dendooven A, Ishola DA Jr, Nguyen TQ, et al. Oxidative stress in obstructive nephropathy. *Int J Exp Path*. 2010;92(3):202-210. doi: 10.1111/j.1365-2613.2010.00730.x.
  16. Семикина Е.Л., Русаков А.А., Филянская Е.Г., и др. Уровень факторов ангиогенеза в моче при одностороннем гидронефрозе у детей раннего возраста — различия концентрации *in situ* и в мочевом пузыре // Медицинская иммунология. – 2015. – Т. 17, специальный выпуск. – С. 210–211. [Semikina EL, Rusaakov AA, Filyanskaya EG, et al. Uroven faktorov angiogeneza v moche pri odnostoronnem gidronefroze u detej rannego vozrasta — razlichija koncentracii *in situ* i v mochevom puzyre. *Medicinskaja immunologija*. 2015;17(special issue):210-211. (In Russ.)]
  17. Shiomi A, Usui T. Pivotal Roles of GM-CSF in Autoimmunity and Inflammation. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:1-13. doi: 10.1155/2015/568543.

## Сведения об авторах:

**Владимир Михайлович Попков** — д-р мед. наук, профессор, ректор, заведующий, кафедра урологии. ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов. E-mail: meduniv@sgmu.ru.

**Наталья Борисовна Захарова** — д-р мед. наук, профессор, кафедра клинической лабораторной диагностики. ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов. E-mail: lipidgormon@mail.ru.

**Александр Борисович Полозов** — д-р мед. наук, профессор, кафедра урологии. ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов. E-mail: meduniv@sgmu.ru.

**Анастасия Игоревна Хотько** — аспирант, профессор, кафедра урологии. ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов. E-mail: pivovarova-nastya@ya.ru.

**Дмитрий Николаевич Хотько** — канд. мед. наук, заведующий, кафедра урологии. ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов. E-mail: pivovarova-nastya@ya.ru.

**Денис Андреевич Дурнов** — канд. мед. наук, ассистент, кафедра урологии. ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов. E-mail: meduniv@sgmu.ru.

## Information about the authors:

**Vladimir M. Popkov** — Rector, Professor, Department of Urology, Doctor of Medical Science. Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia. E-mail: meduniv@sgmu.ru.

**Natalia B. Zakharova** — Professor, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Doctor of Medical Science. Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia. E-mail: lipidgormon@mail.ru.

**Alexander B. Polozov** — Professor, Department of Urology, Doctor of Medical Science. Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia. E-mail: meduniv@sgmu.ru.

**Anastasiia I. Khotko** — Postgraduate, Department of Urology. Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia. E-mail: pivovarova-nastya@ya.ru.

**Dmitrii N. Khotko** — Head, Department of Urology. Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia. E-mail: pivovarova-nastya@ya.ru.

**Denis A. Durnov** — Assistant of Professor, Department of Urology. Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia. E-mail: meduniv@sgmu.ru.